Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 13 • numéro 1 • janvier 2003

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/publicat.html

Dans ce numéro

Effets hépatobiliaires soupçonnées aux nouveaux antidépresseurs 1
Convulsions et antihistaminiques de génération récente 3
Rapport de l'atelier concernant l'innocuité des médicaments 4
Présentation de cas : RespirActin 4
Sommaire des avis 5

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification est à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf

De nouveaux antidépresseurs affectant la neurotransmission sérotoninergique : effets hépatobiliaires indésirables soupçonnés

Santé Canada continue de surveiller des effets indésirables (EI) hépatobiliaires soupçonnés associés aux nouveaux antidépresseurs qui agissent sur la neurotransmission sérotoninergique. Ces médicaments comprennent le citalopram (Celexa), la fluoxétine (Prozac), la fluvoxamine (Luvox), la mirtazapine (Remeron), la néfazodone (Serzone-5HT$_2$), la paroxétine (Paxil), la sertraline (Zoloft), le trazodone (Desyrel) et la venlafaxine (Effexor). Les Tableaux 1 et 2 résument les notifications d'effets indésirables hépatobiliaires soupçonnés associés à ces antidépresseurs que Santé Canada a reçues entre la date de leur mise en marché et le 24 juillet 2002. Les systèmes de notification spontanée conviennent pour détecter des signaux de problèmes possibles liés à l'innocuité des médicaments, mais on ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables, parce qu'ils font l'objet d'une notification insuffisante et qu'on ne connaît pas l'exposition totale des patients. Les données disponibles indiquent qu'on n'a signalé aucune issue fatale dans le cas des effets indésirables hépatobiliaires associés à ces antidépresseurs. Deux notifications portant sur la néfazodone ont indiqué que le patient en cause avait dû subir une transplantation de foie. Dans trois autres notifications portant sur la néfazodone, on a envisagé une transplantation de foie, mais l'état des patients a fini par s'améliorer après une hospitalisation prolongée. Le délai d'apparition de lésions hépatiques a varié d'un à quatre mois. Aucun des cinq patients en cause n'avait d'antécédents de trouble hépatique.

Santé Canada suit le profil de l'innocuité de la néfazodone depuis son arrivée sur le marché au Canada en 1994. On a pris les mesures suivantes pour informer les professionnels de la santé et la population au sujet des problèmes d'innocuité posés par la néfazodone.

- On a publié dans le numéro d'avril 1996 du présent bulletin un profil sommaire des effets signalés associés à la néfazodone[1].
- Le numéro de juillet 1999 du présent bulletin[2] contenait un sommaire de neuf cas signalés au Canada de dysfonction hépatique symptomatique soupçonnée associée à la néfazodone.
- En consultation avec Santé Canada, les fabricants de Serzone-5HT$_2$ et Lin-Nefazodone[3], ainsi que d'Apo-Néfazodone[4] , ont publié deux Lettres aux professionnels de la santé pour recommander que l'on informe les patients au sujet du risque d'effets hépatotoxiques avant d'entreprendre une thérapie à la néfazodone et qu'on les suive de près en cas d'apparition, pendant le traitement, de signes d'hépatotoxicité ou de taux anormaux d'aminotransférase ou de bilirubine hépatiques.
- Santé Canada a diffusé, le 9 juillet 2001, un avis public sur le profil de l'innocuité de la néfazodone et sur le risque de lésions hépatiques graves associées à l'usage de la néfazodone[5]. Les publications existantes décrivent

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, abonnez-vous à la liste d'envoi ***Info_Prod_Santé***. ***Rendez-vous*** à l'adresse ***www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/adr.html*** et ***cliquez*** sur ***«abonnement»***.

Direction générale des produits de santé et des aliments
Direction des produits de santé commercialisés

Santé Canada Health Canada

Canada

Bulletin canadien des effets indésirables

Volume 13 • numéro 1 • janvier 2003

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/publicat.html

Dans ce numéro

Effets hépatobiliaires soupçonnées aux nouveaux antidépresseurs 1
Convulsions et antihistaminiques de génération récente 3
Rapport de l'atelier concernant l'innocuité des médicaments 4
Présentation de cas : RespirActin 4
Sommaire des avis 5

Portée

Ce bulletin trimestriel prévient les professionnels de la santé des signaux potentiels qu'a pu révéler l'étude des notifications présentées à Santé Canada. Il s'agit d'un moyen utile pour diffuser de l'information sur les effets indésirables soupçonnés chez l'humain de certains produits de santé, avant d'entreprendre des évaluations intégrées des risques et des avantages et de prendre des décisions réglementaires. L'évaluation continue des profils d'innocuité des produits de santé dépend de la qualité de vos déclarations.

Pour signaler des effets indésirables

Communiquer sans frais avec Santé Canada

Téléphone : 866 234-2345
Télécopieur : 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Le formulaire de notification est à l'adresse :

www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf

De nouveaux antidépresseurs affectant la neurotransmission sérotoninergique : effets hépatobiliaires indésirables soupçonnés

Santé Canada continue de surveiller des effets indésirables (EI) hépatobiliaires soupçonnés associés aux nouveaux antidépresseurs qui agissent sur la neurotransmission sérotoninergique. Ces médicaments comprennent le citalopram (Celexa), la fluoxétine (Prozac), la fluvoxamine (Luvox), la mirtazapine (Remeron), la néfazodone (Serzone-5HT$_2$), la paroxétine (Paxil), la sertraline (Zoloft), le trazodone (Desyrel) et la venlafaxine (Effexor). Les Tableaux 1 et 2 résument les notifications d'effets indésirables hépatobiliaires soupçonnés associés à ces antidépresseurs que Santé Canada a reçues entre la date de leur mise en marché et le 24 juillet 2002. Les systèmes de notification spontanée conviennent pour détecter des signaux de problèmes possibles liés à l'innocuité des médicaments, mais on ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des effets indésirables, parce qu'ils font l'objet d'une notification insuffisante et qu'on ne connaît pas l'exposition totale des patients. Les données disponibles indiquent qu'on n'a signalé aucune issue fatale dans le cas des effets indésirables hépatobiliaires associés à ces antidépresseurs. Deux notifications portant sur la néfazodone ont indiqué que le patient en cause avait dû subir une transplantation de foie. Dans trois autres notifications portant sur la néfazodone, on a envisagé une transplantation de foie, mais l'état des patients a fini par s'améliorer après une hospitalisation prolongée. Le délai d'apparition de lésions hépatiques a varié d'un à quatre mois. Aucun des cinq patients en cause n'avait d'antécédents de trouble hépatique.

Santé Canada suit le profil de l'innocuité de la néfazodone depuis son arrivée sur le marché au Canada en 1994. On a pris les mesures suivantes pour informer les professionnels de la santé et la population au sujet des problèmes d'innocuité posés par la néfazodone.

- On a publié dans le numéro d'avril 1996 du présent bulletin un profil sommaire des effets signalés associés à la néfazodone[1].
- Le numéro de juillet 1999 du présent bulletin[2] contenait un sommaire de neuf cas signalés au Canada de dysfonction hépatique symptomatique soupçonnée associée à la néfazodone.
- En consultation avec Santé Canada, les fabricants de Serzone-5HT$_2$ et Lin-Nefazodone[3], ainsi que d'Apo-Néfazodone[4], ont publié deux Lettres aux professionnels de la santé pour recommander que l'on informe les patients au sujet du risque d'effets hépatotoxiques avant d'entreprendre une thérapie à la néfazodone et qu'on les suive de près en cas d'apparition, pendant le traitement, de signes d'hépatotoxicité ou de taux anormaux d'aminotransférase ou de bilirubine hépatiques.
- Santé Canada a diffusé, le 9 juillet 2001, un avis public sur le profil de l'innocuité de la néfazodone et sur le risque de lésions hépatiques graves associées à l'usage de la néfazodone[5]. Les publications existantes décrivent

Bulletin et Avis par courriel

Pour recevoir gratuitement par courriel le Bulletin et les Avis sur les produits de santé, abonnez-vous à la liste d'envoi ***Info_Prod_Santé_Rendez-vous*** à l'adresse ***www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/adr.html*** et ***cliquez*** sur «***abonnement***».

Direction générale des produits de santé et des aliments
Direction des produits de santé commercialisés

plusieurs cas d'insuffisance hépatique grave associée à la néfazodone[6-8]. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a joint récemment au feuillet d'accompagnement de la Serzone un avertissement encadré de noir (black-box warning) où elle affirme que le taux déclaré aux États-Unis d'insuffisance hépatique entraînant la mort ou une transplantation de foie s'établit à environ un cas pour 250 000 à 300 000 années-patients de traitement à la Serzone. Ce taux représente quelque trois à quatre fois le taux naturel estimatif d'insuffisance hépatique. On sous-estime peut-être le risque réel à cause de l'insuffisance de la notification[9].

Il n'y a actuellement aucun moyen de prévoir quel patient risque l'insuffisance hépatique[9]. Il ne faudrait habituellement pas commencer à traiter à la néfazodone un patient atteint de trouble hépatique actif ou présentant un taux de base élevé de transaminase sérique[9]. On ne sait pas exactement si des tests périodiques de fonction hépatique peuvent aider à prévenir des lésions hépatiques graves, mais on croit en général que la détection rapide des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et l'interruption immédiate de la prise du médicament soupçonné améliorent la probabilité de rétablissement[9]. Il faut recommander aux patients de demeurer à l'affût de signes et de symptômes de dysfonction hépatique (p. ex., urine foncée, jaunisse [décoloration jaune de la peau et des yeux], perte d'appétit et selles décolorées) et de les signaler immédiatement à leur médecin[9,10].

Mano Murty, MD, CCMF, FCMF;
Iza Morawiecka, BScPhm; Suniti Sharma, BSc, MSc

Références

1. Néfazodone : profil EIM. *Bull Can EIM* 1996;6(2):2.
2. Néfazodone (Serzone) et hépatotoxicité. *Bull Can EIM* 1999;9(3):2-3.
3. *Renseignements importants concernant l'innocuité du chlorhydrate de néfazodone : réactions hépatiques graves et sérieuses* [Lettre aux professionnels de la santé]. Montréal : Bristol-Myers Squibb Canada Inc et Linson Pharma Inc; 20 juin 2001. Disponible à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/nefazodone_f.html (consulté le 18 novembre 2002).
4. *Renseignements importants concernant l'innocuité du chlorhydrate de néfazodone : réactions hépatiques graves et sérieuses* [Lettre aux professionnels de la santé]. Weston (Ont.) : Apotex Inc; 28 juin 2001. Disponible

Tableau 1 : Notifications d'effets indésirables (EI) soupçonnés associés à des antidépresseurs ayant un effet sur la neurotransmission sérotoninergique et reçues par Santé Canada entre la date de la mise en marché et le 24 juillet 2002*

Variable	Citalopram	Fluoxétine	Fluvoxamine	Mirtazapine	Néfazodone	Paroxétine	Sertraline	Trazodone	Venlafaxine
Date de mise en marché au Canada	Mars 1999	Déc. 1989	Déc. 1991	Mai 2001	Avril 1994	Déc. 1993	Déc. 1992	Déc. 1983	Déc. 1994
N[bre] total de notifications d'EI	151	1238	184	77	213	844	445	142	314
N[bre] de notifications d'effets hépatobiliaires soupçonnés	1	29	9	4	35	21	17	5	8
N[bre] de transplantations de foie	0	0	0	0	2	0	0	0	0

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EI ou pour établir, entre les produits, des comparaisons quantitatives portant sur l'innocuité des médicaments, étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients, ni de la durée de commercialisation du médicament.**

Tableau 2 : Notifications d'effets indésirables (EI) hépatobiliaires soupçonnés associés à des antidépresseurs ayant un effet sur la neurotransmission sérotoninergique et reçues par Santé Canada entre la date de la mise en marché et le 24 juillet 2002*

	Médicament; n[bre] de notifications								
Effet hépatobiliaire	Citalopram	Fluoxétine	Fluvoxamine	Mirtazapine	Néfazodone	Paroxétine	Sertraline	Trazodone	Venlafaxine
Trouble de la vésicule biliaire†	0	6	0	1	0	2	1	0	0
Dysfonction hépatique	0	3	1	2	4	2	4	2	2
Élévation des taux d'enzymes hépatiques‡	1	31	16	5	69	23	18	5	14
Insuffisance hépatique	0	0	0	0	4	0	0	0	0
Hépatite virale	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nécrose hépatique	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Hépatite	0	1	0	2	10	1	5	0	1
Hépatite cholestatique	0	1	1	0	2	0	0	0	0
Lésions hépatocellulaires	0	1	0	0	1	1	1	0	1
Stéatose hépatique	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubinémie	0	2	3	0	15	4	2	0	4
Jaunisse	0	1	3	0	15	5	2	0	3
Autres§	0	1	0	0	2	1	3	0	0
Total	1	48	24	10	123	39	36	8	27

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EI ou pour établir, entre les produits, des comparaisons quantitatives portant sur l'innocuité des médicaments, étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients, ni de la durée de commercialisation du médicament.**
Chaque notification d'EI peut contenir plusieurs effets. La terminologie est fondée sur le «terme préconisé» de l'Organisation mondiale de la santé dans son *Dictionnaire des effets indésirables* (WHOART).
†Inclut la cholécystite et la cholélithiase.
‡Inclut l'aspartate aminotransférase, l'alanine aminotransférase et la gamma-glutamyl-transférase.
§Inclut l'hépatomégalie et la porphyrie.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/apo-nefazodone_f.html (consulté le 26 novembre 2002).
5. *Risque de troubles hépatiques graves associés à l'utilisation de l'antidépresseur Néfazodone* [Avis aux consommateurs]. Ottawa : Santé Canada; 9 juillet 2001. Disponible à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/2001/2001_74f.htm (consulté le 18 novembre 2002).
6. Aranda-Michel J, Koehler A, Bejarano PA, Poulos JE, Luxon BA, Khan CM, et al. Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:285-8.
7. Schirren CA, Baretton G. Nefazodone-induced acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1596-7.
8. Carvajal A, Garcia del Pozo J, Sanchez A, Velasco A, Rueda AM, Lucena MI. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63(2):135-7.
9. *Important drug warning including black box information* [Dear Healthcare Practitioner Letter]. New York : Bristol-Myers Squibb; janvier 2002. Disponible à l'adresse : www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/serzone_deardoc.pdf (consulté le 18 novembre 2002).
10. *Serzone-5HT, (chlorhydrate de néfazodone) comprimés* [monographie de produit]. Montréal : Bristol-Myers Squibb Canada Inc.; 5 octobre 2001.

Notifications de convulsions liées aux antihistaminiques de génération récente

Les inhibiteurs des récepteurs H_1 de l'histamine sont classés couramment comme antihistaminiques de première génération ou de nouvelle génération en fonction de leur effet souvent sédatif à des doses thérapeutiques[1]. Les antihistaminiques de «génération récente», aussi appelés antihistaminiques de deuxième ou de troisième génération, comprennent l'astémizole, la cétirizine, la desloratadine, la fexofénadine, la loratadine et la terfénadine. Ils ont été mis au point comme remplaçants non sédatifs des composés de la première génération. On a mis fin à la vente de la terfénadine et de l'astémizole au Canada à cause de la prolongation de l'intervalle QT associée à celle-ci, qui pourrait entraîner des torsades de pointe ou une fibrillation ventriculaire. La loratadine, la cétirizine, la fexofénadine et la desloratadine sont commercialisées au Canada depuis 1988, 1991, 1997 et 2002 respectivement. La loratadine, la fexofénadine et la desloratadine sont disponibles comme médicaments en vente libre. La cétirizine est disponible à la fois en vente libre (5 à 10 mg) et comme médicament d'ordonnance (20 mg).

Des articles ont signalé des crises d'épilepsie ou des convulsions liées à certains antihistaminiques de première génération (chlorphéniramine, diphénhydramine, phéniramine et pyribenzamine), ainsi qu'à certains antihistaminiques de génération récente (astémizole, cétirizine, fexofénadine, loratadine et terfénadine)[1–3]. Selon le système de notification des effets indésirables de la Food and Drug Administration américaine (juillet 1999), les convulsions associées à la cétirizine, à la fexofénadine et à la loratadine ont représenté 2,5 %, 3,1 % et 2,1 % respectivement du total des effets indésirables déclarés dans le cas de ces médicaments[1].

Entre la date de leur mise en marché respective au Canada et le 19 septembre 2002, Santé Canada a reçu 20 notifications de troubles convulsifs soupçonnés associés à l'usage de la loratadine (9), de la cétirizine (7) et de la fexofénadine (4) (Tableau 1). À ce moment, il n'y a pas eu de déclarations de troubles convulsifs soupçonnés avec la desloratadine. Les notifications de crises d'épilepsie et de convulsions ont représenté 3,6 %, 1,4 % et 0,9 % du nombre total d'effets indésirables (EI) signalés dans le cas de la loratadine, de la cétirizine et de la fexofénadine respectivement. Des 20 cas, 15 se sont produits chez des patients qui avaient déjà eu des crises ou qui avaient pris en même temps des anticonvulsivants. Il faut toutefois interpréter ces données avec prudence, car la cause n'a pas été confirmée. On ne sait pas exactement si les antihistaminiques de génération récente aggravent l'état médical des patients ayant déjà eu des crises ou s'ils réagissent avec des anticonvulsivants. D'autres études s'imposent et il faut surveiller continuellement le rôle de ces agents comme cause de crises ou de convulsions, spécialement chez des patients prédisposés à des troubles convulsifs.

Il convient aussi de signaler deux notifications portant sur des patients qui semblent avoir pris une dose plus forte du médicament que la dose quotidienne recommandée. Une notification portait sur une femme de 27 ans qui suivait un traitement à la phénytoïne et qui n'avait pas eu de crise depuis plus de deux ans. Elle a pris trois doses de cétirizine (20 mg chacune) en 24 heures et a subi une crise une heure et demie après la troisième dose. La dose quotidienne maximale recommandée de cétirizine est de 20 mg[4]. L'autre notification portait sur un homme de 37 ans en bonne santé qui n'avait jamais eu de crise et qui a subi deux crises épileptiques tonico-cloniques séparées par un intervalle de trois heures après avoir pris pendant trois jours 25 mg de loratadine par jour (deux comprimés de Claritin [contenant chacun 10 mg de loratadine] et un comprimé de Claritin Extra [contenant 5 mg de loratadine et 120 mg de pseudoéphédrine]). Le patient avait aussi pris de l'alcool (une demi-bière) pendant la soirée qui a précédé l'attaque. La dose quotidienne de loratadine recommandée pour un adulte est de 10 mg[5,6].

Les troubles convulsifs sont des effets indésirables graves. On demande aux professionnels de la santé de signaler à Santé Canada tout cas soupçonné de crises ou de convulsions associées à

Tableau 1 : Notifications d'effets indésirables (EI) convulsifs soupçonnés associés à des antihistaminiques de génération récente reçues par Santé Canada entre la date de la mise en marché et le 19 septembre 2002*

Variable	Loratadine	Cétirizine	Fexofénadine	Desloratadine
Date de mise en marché au Canada	1988	1991	1997	2002
N^{bre} total de notifications d'EI	250	490	465	16
N^{bre} de notifications de troubles convulsifs	9†	7‡	4§	0
Antécédents de troubles convulsifs	8	3	4	0
Aucun antécédent de troubles convulsifs	1	0	0	0
Antécédents inconnus	0	4	0	0

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EI ou pour établir, entre les produits, des comparaisons quantitatives portant sur l'innocuité des médicaments, étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients, ni de la durée de commercialisation du médicament.**
†Plage d'âges de 17 à 83 ans, médiane de 46 ans (âge inconnu dans trois cas); 4 femmes, 4 hommes (sexe inconnu dans un cas).
‡Plage d'âges de 25 à 44 ans, médiane de 27 ans (âge inconnu dans un cas); 3 femmes, 4 hommes.
§Plage d'âges de 25 à 72 ans, médiane de 28 ans; 3 femmes, 1 homme.

plusieurs cas d'insuffisance hépatique grave associée à la néfazodone[6-8]. La Food and Drug Administration (FDA) américaine a joint récemment au feuillet d'accompagnement de la Serzone un avertissement encadré de noir (black-box warning) où elle affirme que le taux déclaré aux États-Unis d'insuffisance hépatique entraînant la mort ou une transplantation de foie s'établit à environ un cas pour 250 000 à 300 000 années-patients de traitement à la Serzone. Ce taux représente quelque trois à quatre fois le taux naturel estimatif d'insuffisance hépatique. On sous-estime peut-être le risque réel à cause de l'insuffisance de la notification[9].

Il n'y a actuellement aucun moyen de prévoir quel patient risque l'insuffisance hépatique[6]. Il ne faudrait habituellement pas commencer à traiter à la néfazodone un patient atteint de trouble hépatique actif ou présentant un taux de base élevé de transaminase sérique[9]. On ne sait pas exactement si des tests périodiques de fonction hépatique peuvent aider à prévenir des lésions hépatiques graves, mais on croit en général que la détection rapide des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et l'interruption immédiate de la prise du médicament soupçonné améliorent la probabilité de rétablissement[6]. Il faut recommander aux patients de demeurer à l'affût de signes et de symptômes de dysfonction hépatique (p. ex., urine foncée, jaunisse [décoloration jaune de la peau et des yeux], perte d'appétit et selles décolorées) et de les signaler immédiatement à leur médecin[9,10].

Mano Murty, MD, CCMF, FCMF;
Iza Morawiecka, BScPhm; Suniti Sharma, BSc, MSc

Références

1. Néfazodone : profil EIM. *Bull Can EIM* 1996;6(2):2.
2. Nefazodone (Serzone) et hépatotoxicité. *Bull Can EIM* 1999;9(3):2-3.
3. *Renseignements importants concernant l'innocuité du chlorhydrate de néfazodone : réactions hépatiques graves et sérieuses* [Lettre aux professionnels de la santé]. Montreal : Bristol-Myers Squibb Canada Inc. et Linson Pharma Inc; 20 juin 2001. Disponible à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/nefazodone_f.html (consulté le 18 novembre 2002).
4. *Renseignements importants concernant l'innocuité du chlorhydrate de néfazodone : réactions hépatiques graves et sérieuses* [Lettre aux professionnels de la santé]. Weston (Ont.) : Apotex Inc; 28 juin 2001. Disponible

Tableau 1 : Notifications d'effets indésirables (EI) soupçonnés associés à des antidépresseurs ayant un effet sur la neurotransmission sérotoninergique et reçues par Santé Canada entre la date de la mise en marché et le 24 juillet 2002*

Variable	Citalopram	Fluoxétine	Fluvoxamine	Mirtazapine	Néfazodone	Paroxétine	Sertraline	Trazodone	Venlafaxine
Date de mise en marché au Canada	Mars 1999	Déc. 1989	Déc. 1991	Mai 2001	Avril 1994	Déc. 1993	Déc. 1992	Déc. 1983	Déc. 1994
N^bre^ total de notifications d'EI	151	1238	184	77	213	844	445	142	314
N^bre^ de notifications d'effets hépatobiliaires soupçonnés	1	29	9	4	35	21	17	5	8
N^bre^ de transplantations de foie	0	0	0	0	2	0	0	0	0

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EI ou pour établir, entre les produits, des comparaisons quantitatives portant sur l'innocuité des médicaments, étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients, ni de la durée de commercialisation du médicament.**

Tableau 2 : Notifications d'effets indésirables (EI) hépatobiliaires soupçonnés associés à des antidépresseurs ayant un effet sur la neurotransmission sérotoninergique et reçues par Santé Canada entre la date de la mise en marché et le 24 juillet 2002*

	Médicament; n^bre^ de notifications								
Effet hépatobiliaire	Citalopram	Fluoxétine	Fluvoxamine	Mirtazapine	Néfazodone	Paroxétine	Sertraline	Trazodone	Venlafaxine
Trouble de la vésicule biliaire†	0	6	0	1	0	2	1	0	0
Dysfonction hépatique	0	3	1	2	4	2	4	2	2
Élévation des taux d'enzymes hépatiques‡	1	31	16	5	69	23	18	5	14
Insuffisance hépatique	0	0	0	0	4	0	0	0	0
Hépatite virale	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Nécrose hépatique	0	0	0	0	1	0	0	0	2
Hépatite	0	1	0	2	10	1	5	0	1
Hépatite cholestatique	0	1	1	0	2	0	0	0	0
Lésions hépatocellulaires	0	1	0	0	1	1	1	0	1
Stéatose hépatique	0	1	0	0	0	0	0	0	0
Bilirubinémie	0	2	3	0	15	4	2	0	4
Jaunisse	0	1	3	0	15	5	2	0	3
Autres§	0	1	0	0	2	1	3	0	0
Total	1	48	24	10	123	39	36	8	27

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EI ou pour établir, entre les produits, des comparaisons quantitatives portant sur l'innocuité des médicaments, étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients, ni de la durée de commercialisation du médicament.**
Chaque notification d'EI peut contenir plusieurs effets. La terminologie est fondée sur le «terme préconisé» de l'Organisation mondiale de la Santé dans son *Dictionnaire des effets indésirables* (WHOART).
†Inclut la cholécystite et la cholélithiase.
‡Inclut l'aspartate aminotransférase, l'alanine aminotransférase et la gamma glutamyl transférase.
§Inclut l'hépatomégalie et la porphyrie.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/advisory/industry/apo-nefazodone_f.html (consulté le 26 novembre 2002).
5. *Risque de troubles hépatiques graves associés à l'utilisation de l'antidépresseur Néfazodone* [Avis aux consommateurs]. Ottawa : Santé Canada; 9 juillet 2001. Disponible à l'adresse : www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises_garde/2001/2001_74f.htm (consulté le 18 novembre 2002).
6. Aranda-Michel J, Koehler A, Betarano PA, Poulos JE, Luxon BA, Khan CM, et al. Nefazodone-induced liver failure: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999;130:285-8.
7. Schirren CA, Baretton G. Nefazodone-induced acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2000;95(6):1596-7.
8. Carvajal A, Garcia del Pozo J, Sanchez A, Velasco A, Rueda AM, Lucena MI. Hepatotoxicity associated with the new antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2002;63(2):135-7.
9. *Important drug warning including black box information* [Dear Healthcare Practitioner Letter]. New York : Bristol-Myers Squibb; janvier 2002. Disponible à l'adresse : www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2002/serzone_deardoc.pdf (consulté le 18 novembre 2002).
10. *Serzone-5HT, (chlorhydrate de néfazodone) comprimés* [monographie de produit]. Montréal : Bristol-Myers Squibb Canada Inc.; 5 octobre 2001.

Notifications de convulsions liées aux antihistaminiques de génération récente

Les inhibiteurs des récepteurs H_1 de l'histamine sont classés couramment comme antihistaminiques de première génération ou de nouvelle génération en fonction de leur effet souvent sédatif à des doses thérapeutiques[1]. Les antihistaminiques de «génération récente», aussi appelés antihistaminiques de deuxième ou de troisième génération, comprennent l'astémizole, la cétirizine, la desloratadine, la fexofénadine, la loratadine et la terfénadine. Ils ont été mis au point comme remplaçants non sédatifs des composés de la première génération. On a mis fin à la vente de la terfénadine et de l'astémizole au Canada à cause de la prolongation de l'intervalle QT associée à celle-ci, qui pourrait entraîner des torsades de pointe ou une fibrillation ventriculaire. La loratadine, la cétirizine, la fexofénadine et la desloratadine sont commercialisées au Canada depuis 1988, 1991, 1997 et 2002 respectivement. La loratadine, la fexofénadine et la desloratadine sont disponibles comme médicaments en vente libre. La cétirizine est disponible à la fois en vente libre (5 à 10 mg) et comme médicament d'ordonnance (20 mg).

Des articles ont signalé des crises d'épilepsie ou des convulsions liées à certains antihistaminiques de première génération (chlorphéniramine, diphénhydramine, phéniramine et pyribenzamine), ainsi qu'à certains antihistaminiques de génération récente (astémizole, cétirizine, fexofénadine, loratadine et terfénadine)[1-3]. Selon le système de notification des effets indésirables de la Food and Drug Administration américaine (juillet 1999), les convulsions associées à la cétirizine, à la fexofénadine et à la loratadine ont représenté 2,5 %, 3,1 % et 2,1 % respectivement du total des effets indésirables déclarés dans le cas de ces médicaments[1].

Entre la date de leur mise en marché respective au Canada et le 19 septembre 2002, Santé Canada a reçu 20 notifications de troubles convulsifs soupçonnés associés à l'usage de la loratadine (9), de la cétirizine (7) et de la fexofénadine (4) (Tableau 1). À ce moment, il n'y a pas eu de déclarations de troubles convulsifs soupçonnés avec la desloratadine. Les notifications de crises d'épilepsie et de convulsions ont représenté 3,6 %, 1,4 % et 0,9 % du nombre total d'effets indésirables (EI) signalés dans le cas de la loratadine, de la cétirizine et de la fexofénadine respectivement. Des 20 cas, 15 se sont produits chez des patients qui avaient déjà eu des crises ou qui avaient pris en même temps des anticonvulsivants. Il faut toutefois interpréter ces données avec prudence, car la cause n'a pas été confirmée. On ne sait pas exactement si les antihistaminiques de génération récente aggravent l'état médical des patients ayant déjà eu des crises ou s'ils réagissent avec des anticonvulsivants. D'autres études s'imposent et il faut surveiller continuellement le rôle de ces agents comme cause de crises ou de convulsions, spécialement chez des patients prédisposés à des troubles convulsifs.

Il convient aussi de signaler deux notifications portant sur des patients qui semblent avoir pris une dose plus forte du médicament que la dose quotidienne recommandée. Une notification portait sur une femme de 27 ans qui suivait un traitement à la phénytoïne et qui n'avait pas eu de crise depuis plus de deux ans. Elle a pris trois doses de cétirizine (20 mg chacune) en 24 heures et a subi une crise une heure et demie après la troisième dose. La dose quotidienne maximale recommandée de cétirizine est de 20 mg[4]. L'autre notification portait sur un homme de 37 ans en bonne santé qui n'avait jamais eu de crise et qui a subi deux crises épileptiques tonico-cloniques séparées par un intervalle de trois heures après avoir pris pendant trois jours 25 mg de loratadine par jour (deux comprimés de Claritin [contenant chacun 10 mg de loratadine] et un comprimé de Claritin Extra [contenant 5 mg de loratadine et 120 mg de pseudoéphédrine]). Le patient avait aussi pris de l'alcool (une demi-bière) pendant la soirée qui a précédé l'attaque. La dose quotidienne de loratadine recommandée pour un adulte est de 10 mg[5,6].

Les troubles convulsifs sont des effets indésirables graves. On demande aux professionnels de la santé de signaler à Santé Canada tout cas soupçonné de crises ou de convulsions associées à

Tableau 1 : Notifications d'effets indésirables (EI) convulsifs soupçonnés associés à des antihistaminiques de génération récente reçues par Santé Canada entre la date de la mise en marché et le 19 septembre 2002*

Variable	Loratadine	Cétirizine	Fexofénadine	Desloratadine
Date de mise en marché au Canada	1988	1991	1997	2002
N[bre] total de notifications d'EI	250	490	465	16
N[bre] de notifications de troubles convulsifs	9†	7‡	4§	0
Antécédents de troubles convulsifs	8	3	4	0
Aucun antécédent de troubles convulsifs	1	0	0	0
Antécédents inconnus	0	4	0	0

***On ne peut utiliser ces données pour déterminer l'incidence des EI ou pour établir, entre les produits, des comparaisons quantitatives portant sur l'innocuité des médicaments, étant donné que les EI font l'objet de notifications insuffisantes et qu'on n'a tenu compte ni de l'exposition des patients, ni de la durée de commercialisation du médicament.**
†Plage d'âges de 17 à 83 ans, médiane de 46 ans (âge inconnu dans trois cas); 4 femmes, 4 hommes (sexe inconnu dans un cas).
‡Plage d'âges de 25 à 44 ans, médiane de 27 ans (âge inconnu dans un cas); 3 femmes, 4 hommes.
§Plage d'âges de 25 à 72 ans, médiane de 28 ans; 3 femmes, 1 homme.

l'usage d'antihistaminiques de la génération récente. Il faudrait rappeler aux patients de lire attentivement les étiquettes des emballages et de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée ou maximale de tout produit de santé thérapeutique, y compris des médicaments en vente libre. Il faut aussi les sensibiliser au fait que de multiples produits peuvent contenir les mêmes ingrédients actifs et leur recommander de consulter leur professionnel de la santé pour obtenir davantage de renseignements.

Pascale Springuel, BPharm; Duc Vu, MSc, PhD, Santé Canada

Références

1. Ten Eick AP, Blumer JL, Reed MD. Safety of antihistamines in children. *Drug Safety* 2001;24(2):119-47.
2. Blain PG, Lane RJM. Neurological disorders. Dans : Davies DM, Ferner RE, De Glanville H, sous la direction de. *Davies's textbook of adverse drug reactions*. 5e éd. Londres : Chapman and Hall Medical; 1998. p. 591-3.
3. Murphy K, Delanty N. Drug-induced seizures: general principles in assessment, management and prevention. *CNS Drugs* 2000;14(2):135-46.
4. *Reactine, chlorhydrate de cétirizine, comprimés, sirop* [monographie du produit]. Kirkland (Qué.) : Pfizer Canada Inc; 29 septembre 2000.
5. *Claritin, loratadine, comprimés ultra-fondants, sirop* [monographie du produit]. Pointe-Claire (Qué.) : Schering Canada Inc; 15 juin 2001.
6. *Claritin Extra, loratadine and pseudoephedrine repetabs tablets* [monographie du produit]. Pointe-Claire (Qué.) : Schering Canada Inc; 13 mars 1998.

Atelier sur la diffusion de l'information concernant l'innocuité des médicaments — Rapport sommaire disponible

Santé Canada a été l'hôte, les 29 et 30 novembre 2001, de l'atelier sur la *Diffusion de l'information concernant l'innocuité des médicaments*, qui a réuni des représentants de l'industrie pharmaceutique, d'associations de professionnels de la santé, de groupes de consommateurs et de responsables de la réglementation afin de discuter de la façon d'améliorer la notification des effets indésirables des médicaments et la distribution d'information à ce sujet. Les participants ont défini des possibilités de partenariat qui les aideront à mettre en commun et à diffuser de l'information sur l'innocuité des médicaments. On prépare actuellement une deuxième réunion en 2003. Le rapport sommaire de l'atelier est disponible à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/rapport_sommaire/index.html.

Présentation de cas

Les cas relatés sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Veuillez signaler tout effet semblable.

RespirActin

Un homme âgé de 18 ans a pris du RespirActin (dose exacte non indiquée) une à trois fois par semaine pendant un an et demi pour le traitement des allergies. RespirActin contient les ingrédients suivants : eau, romarin (feuille), miel, hamamélis (feuille), fenugrec (graine), cumin noir (graine), He-shou-wou (graine), ginseng chinois (racine), damiana (feuille), guimauve (feuille), sauge (feuille), genévrier (fruit), camomille (fleur), clou (fruit), cannelle (écorce), menthe verte (feuille) et thym (feuille). Après s'être senti fatigué pendant sept semaines, le patient s'est présenté à l'hôpital et on a constaté qu'il avait la jaunisse. Au cours de la semaine qui a suivi, la jaunisse a progressé et l'insuffisance hépatique s'est aggravée. Une biopsie du foie a révélé une fibrose étendue. L'état du patient a évolué en encéphalopathie hépatique qui a nécessité une transplantation de foie orthotopique. Dans la notification des effets indésirables, on a indiqué qu'il n'y avait aucune médication concomitante ni aucun autre antécédent médical et que la consommation d'alcool n'était pas un facteur qui aurait contribué à l'état du patient. Le milieu de travail antérieur du patient, mal ventilé, où il y avait des vapeurs de peinture ou de solvant, était une autre cause possible décrite dans l'information de suivi.

Commentaires : Il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs lorsqu'on soupçonne la présence d'un lien entre un produit de santé naturel comportant de multiples ingrédients et un effet indésirable. Le produit pourrait contenir des ingrédients adultérants ou mal définis qui pourraient être la cause de tout effet indésirable[1,2]. Il faut aussi envisager une toxicité qui pourrait être attribuable à une dose excessive ou à une absorption prolongée[1,2]. Des plantes médicinales peuvent contenir des hépatotoxines et d'autres peuvent contribuer à des réactions hépatotoxiques idiosyncrasiques et intervenir dans une réaction immunologique[2]. Il y a des cas reconnus d'effets indésirables hépatiques associés à He-shou-wou (*Polygonum multiflorum*)[3,4]. On ne recommande pas la consommation orale d'hamamélis, qui contient des quantités appréciables de tanins hydrolysables[5]. La toxicité des tanins est complexe et n'est pas bien connue. Même si les tanins contenus dans l'hamamélis sont mal absorbés après avoir été administrés par voie orale, ils peuvent causer des dommages hépatiques s'ils sont absorbés en quantité appréciable[5].

Références

1. McMorran M. Effets indésirables de produits de santé naturels. *Bull Can EI* 2002;12(4):1-2.
2. Shivakumar C, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(10):1093-9.
3. But PP, Tomlinson B, Lee KL. Hepatitis related to the Chinese medicine Shou-wu-pian manufactured from *Polygonum multiflorum*. *Vet Human Toxicol* 1996;38(4):280-2.
4. Park GJH, Mann SP, NGU MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16(1):115-7.
5. Witch hazel. Dans : DerMarderosian A, sous la direction de. *The review of natural products*. St. Louis (MO): Facts and Comparisons Inc.; 1997.

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Comment déclarer un effet indésirable

Pour signaler un effet indésirable (EI) présumé associé à des produits thérapeutiques offerts sur le marché au Canada, les professionnels de la santé doivent remplir une copie du Formulaire de déclaration des EI (voir page 6). Vous pouvez aussi vous procurer ce formulaire auprès de votre centre régional ou au centre national des EI (voir les adresses ci-dessous), dans le *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques* (CPS) du Canada ou encore à l'adresse web suivante : www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf.

Colombie-Britannique
Centre régional des EI de la
Colombie-Britannique
Centre d'information sur les médicaments
et les poisons de la Colombie-Britannique
1081 rue Burrard
Vancouver (Colombie-Britannique) V6Z 1Y6
Tél : 604 806-8625; Téléc. : 604 806-8262
adr@dpic.bc.ca

Saskatchewan
Centre régional Sask EI
Service d'information sur les médicaments
de Saskatchewan
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
110 Science Place
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 5C9
Tél : 306 966-6340 ou 800 667-3425
Téléc. : 306 966-2286
vogt@duke.usask.ca

Ontario
Centre régional des EI de l'Ontario
Centre d'information pharmaceutique LonDIS
London Health Sciences Centre
339 rue Windermere
London (Ontario) N6A 5A5
Tél : 519 663-8801; Téléc. : 519 663-2968
adr@lhsc.on.ca

Québec
Centre régional des EI du Québec
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal
5400, boul. Gouin ouest
Montréal (Québec) H4J 1C5
Tél : 514 338-2961; Téléc. : 514 338-3670
cip.hscm@sympatico.ca

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, l'Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve
Centre régional des EI de l'Atlantique
Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
2421–1796 rue Summer
Halifax (Nouvelle Écosse) B3H 3A7
Tél : 902 473-7171; Téléc. : 902 473-8612
adr@cdha.nshealth.ca

Autres provinces et territoires
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé
Direction des produits de santé commercialisés
Édifice Finance, Pré Tunney
Localisateur 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Tél : 613 957-0337; Téléc. : 613 957-0335
Sans frais : Tél 866 234-2345;
Téléc. 866 678-6789

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs publiés depuis le 22 août 2002

(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpb_dgps/therapeut/htmlfr/vadvhp_f.html et www.hc-sc.gc.ca/francais/protection/mises-garde/2002_f.html)

Date	Produit	Sujet et type
26 nov.	Tamoxifène	Le tamoxifène associé à un risque accru d'accident cérébrovasculaire, d'embolie pulmonaire et de cancer de l'utérus — Information aux consommateurs
7 nov.	Tamoxifène	Renseignements importants concernant l'innocuité du tamoxifène — Avis destinés aux professionnels
31 oct.	Serzone-5HT,/ Seroquel	Renseignements d'innocuité importants liés à des erreurs de médication résultant de la confusion de Seroquel avec Serzone-5HT, — AstraZeneca et Bristol-Myers Squibb — Avis destinés aux professionnels et Information aux consommateurs
30 oct.	Refludan	Renseignements importants sur l'innocuité de Refludan — Berlex Canada Inc. — Avis destinés aux professionnels
22 oct.	Menomune	Urgent retrait de vaccin — Retrait volontaire de Menomune uni-dose – A/C/Y/W_135 (Vaccin polysaccharidique contre le méningocoque A, C, Y et W_135 combiné) — Aventis Pasteur — Avis destinés aux professionnels
17 oct.	Risperdal (rispéridone)	Annonce au Canada de renseignements révisés concernant l'innocuité de Risperdal (rispéridone) chez les patients âgés atteints de démence émis par Janssen–Ortho Inc. — Information aux consommateurs
11 oct.	Risperdal (rispéridone)	Renseignements importants concernant l'innocuité d'un médicament : Risperdal (rispéridone) et manifestations indésirables cérébrovasculaires dans des essais contrôlés par placebo sur la démence, par Janssen–Ortho Inc. — Avis destinés aux professionnels
20 sept.	Préparations pour nourrissons	Présence de la bactérie *Enterobacter sakazakii* dans des préparations en poudre pour nourrissons — Avis destinés aux professionnels
27 août	Tissus Cryolife	Risques associés à l'utilisation de tissus mous pour transplantation vendus par Cryolife Inc. — Avis aux hôpitaux

Inscrivez-vous à la liste ***Info Prod Santé*** de Santé Canada pour recevoir par courriel le Bulletin et les Avis au sujet des produits de santé. ***Rendez-vous*** à l'adresse ***www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfr/adr.html*** et ***cliquez*** sur «***abonnement***».

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Téléphone 613 957-0337
Télécopieur 613 957-0335

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789
Courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Rédactrices
Ann Sztuke-Fournier, BPharm
Marielle McMorran, BScPharm

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres EI régionaux, personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse cadrmp@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2003. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-13-1F

Affranchissement au tarif postal américain des périodiques payé à Champlain (NY) et ailleurs.

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

l'usage d'antihistaminiques de la génération récente. Il faudrait rappeler aux patients de lire attentivement les étiquettes des emballages et de ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée ou maximale de tout produit de santé thérapeutique, y compris des médicaments en vente libre. Il faut aussi les sensibiliser au fait que de multiples produits peuvent contenir les mêmes ingrédients actifs et leur recommander de consulter leur professionnel de la santé pour obtenir davantage de renseignements.

Références

1. [illegible]
2. [illegible]
3. [illegible]

Atelier sur la diffusion de l'information concernant l'innocuité des médicaments — Rapport sommaire disponible

[illegible]

Présentation de cas

Les cas récents sont choisis en fonction de leur gravité, de leur fréquence ou du caractère inattendu des effets. Veuillez signaler tout effet semblable.

RespirActin

Un homme âgé de 18 ans a pris du RespirActin (dose exacte non indiquée) une à trois fois par semaine pendant un an et demi pour le traitement des allergies. RespirActin contient les ingrédients suivants : eau, romarin (feuille), miel, hamamélis (feuille), fenugrec (graine), cumin noir (graine), He-shou-wou (graine), ginseng chinois (racine), damiana (feuille), guimauve (feuille), sauge (feuille), genévrier (fruit), camomille (fleur), clou (fruit), cannelle (écorce), menthe verte (feuille) et thym (feuille). Après s'être senti fatigué pendant une semaine, le patient s'est présenté à l'hôpital et on a constaté qu'il avait la jaunisse. Au cours de la semaine qui a suivi, la jaunisse a progressé et l'insuffisance hépatique s'est aggravée. Une biopsie du foie a révélé une fibrose étendue. L'état du patient a évolué en encéphalopathie hépatique qui a nécessité une transplantation de foie orthotopique. Dans la notification des effets indésirables, on a indiqué qu'il n'y avait aucune médication concomitante ni aucun autre antécédent médical et que la consommation d'alcool n'était pas un facteur qui aurait contribué à l'état du patient. Le milieu de travail antérieur du patient, mal ventilé, où il y avait des vapeurs de peinture ou de solvant, était une autre cause possible décrite dans l'information de suivi.

Commentaires : Il faut tenir compte d'un certain nombre de facteurs lorsqu'on soupçonne la présence d'un lien entre un produit de santé naturel comportant de multiples ingrédients et un effet indésirable. Le produit pourrait contenir des ingrédients adultérants ou mal définis qui pourraient être la cause de tout effet indésirable[1,2]. Il faut aussi envisager une toxicité qui pourrait être attribuable à une dose excessive ou à une absorption prolongée[1,3]. Des plantes médicinales peuvent contenir des hépatotoxines et d'autres peuvent contribuer à des réactions hépatotoxiques idiosyncrasiques et intervenir dans une réaction immunologique[2]. Il y a des cas reconnus d'effets indésirables hépatiques associés à He-shou-wou (*Polygonum multiflorum*)[3,4]. On ne recommande pas la consommation orale d'hamamélis, qui contient des quantités appréciables de tanins hydrolysables[5]. La toxicité des tanins est complexe et n'est pas bien connue. Même si les tanins contenus dans l'hamamélis sont mal absorbés après avoir été administrés par voie orale, ils peuvent causer des dommages hépatiques s'ils sont absorbés en quantité appréciable[5].

Références

1. McMorran M. Effets indésirables de produits de santé naturels. *Bull Can EI* 2002;12(3):1-2.
2. Sivakumar C, Farrell GC. Herbal hepatotoxicity: an expanding but poorly defined problem. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(10):1093-9.
3. Bot PP, Tomlinson B, Lee KL. Hepatitis related to the Chinese medicine Shou-wu-pian manufactured from *Polygonum multiflorum*. *Vet Human Toxicol* 1996;38(4):280-2.
4. Park GJH, Mann SP, NGU MC. Acute hepatitis induced by Shou-Wu-Pian, a herbal product derived from *Polygonum multiflorum*. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(11):1312-5.
5. Wichtl Max, Bisset NG, Adam K, sous la direction de. *Herbal drugs and phytopharmaceuticals*. Stuttgart (Allemagne) : Medpharm Scientific Publishers; Boca Raton (FL) : CRC Press; 1994.

Comment déclarer un effet indésirable

Pour signaler un effet indésirable [illegible] au programme fédéral-provincial de surveillance des produits de santé après leur mise en marché, veuillez communiquer avec le Centre régional de votre province ou territoire. Pour les produits de santé naturels, veuillez communiquer avec la Direction des produits de santé naturels (DPSN) de Santé Canada par courriel à info@hc-sc.gc.ca ou par télécopieur au 1-866-225-0709.

Colombie-Britannique
Centre régional (BC) de surveillance
Centre de Colombie-Britannique
Centre d'information sur les médicaments
et les produits de santé de Colombie-Britannique
[illegible]
Vancouver (Colombie-Britannique) V6Z 1Y6
Tél. : 604 806-8620; Téléc. : 604 806-9342
[illegible]

Ontario
Centre régional (ON) de surveillance
Centre d'information pharmaceutique (CIPS)
[illegible]
[illegible]
[illegible]
Tél. : 519 663-3800; Téléc. : 519 663-2369
[illegible]

Saskatchewan
Centre régional (SK) de surveillance
Bureau d'information sur les médicaments
de Saskatchewan
Collège de pharmacie et nutrition
Université de Saskatchewan
[illegible]
Saskatoon (Saskatchewan) S7N 5C9
Tél. : 306 966-6340 ou 800 667-3525
Téléc. : 306 966-2299
[illegible]

Québec
Centre régional (QC) de surveillance
Centre d'information pharmaceutique
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
[illegible]
Montréal (Québec) H4J 1C5
Tél. : 514 338-2861; Téléc. : 514 338-3670
[illegible]

Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse, Île-du-Prince-Édouard et Terre-Neuve
Centre régional (NS) de surveillance
Centre d'information sur les médicaments
Queen Elizabeth II Health Sciences Centre
[illegible]
Halifax (Nouvelle-Écosse) B3H 3A7
Tél. : 902 473-7121; Téléc. : 902 473-8512
[illegible]

Autres provinces et territoires
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé
Direction des produits de santé commercialisés
Tunney's Pasture, Immeuble Holland Cross
[illegible]
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Tél. : 613 957-0337; Téléc. : 613 957-0335
Sans frais : Tél. 866 234-2345
Téléc. : 866 678-6789

Sommaire des avis à l'intention des professionnels de la santé et des consommateurs publiés depuis le 22 août 2002

(Les avis sont disponibles à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpb_dgps/therapeut/htmlfrn/advhp_f.html et www.hc-sc.gc.ca/français/protection/mises_garde/2002_f.htm)

Date	Produit	Sujet et type
26 nov.	Famciclovir	Le famciclovir associé à un risque accru d'accident cérébrovasculaire ischémique pulmonaire et de cancer de l'utérus — Information aux consommateurs
7 nov.	Famciclovir	Renseignements importants concernant l'innocuité du famciclovir — Avis destinés aux professionnels
31 oct.	Seizure-Stat / Serolgin	Renseignements d'innocuité importants liés à des erreurs de médication pouvant, de la confusion de Serolgin avec Seizure-Stat — Autorisations et Bristol-Myers Squibb — Avis destinés aux professionnels et information aux consommateurs
30 oct.	Refludan	Renseignements importants sur l'innocuité de Refludan — Berlex Canada Inc. — Avis destinés aux professionnels
29 oct.	Menomune	Urgent rappel de vaccin — Retrait volontaire de Menomune un vaccin A/C/Y/W-135 (Vaccin polyosidique contre le méningocoque A, C, Y et W-135) contenant — Aventis Pasteur — Avis destinés aux professionnels
17 oct.	Regonol (cyclosérine)	Annonce au Canada de renseignements revisés concernant l'innocuité de Regonol (cyclosérine) chez les patients ayant atteint de tuberculose — Information aux consommateurs
11 oct.	Regonol (cyclosérine)	Renseignements importants concernant l'innocuité d'un médicament Regonol (cyclosérine) et manifestations psychiatriques controversées chez des sujets traités par glycérol sur la demande par Janssen-Ortho Inc. — Avis destinés aux professionnels
20 sept.	Préparations pour nourrissons	Présence de la bactérie *Enterobacter sakazakii* dans des préparations en poudre pour nourrissons — Avis destinés aux professionnels
27 août	Tissue Glycéllé	Risques possibles à l'utilisation de tissu osseux pour l'implantation vendus par Glycéllé Inc. — Avis aux hôpitaux

Inscrivez vous à notre *Info Find* (juste à dire Canada) pour recevoir gratuitement les avis de santé et de sécurité publiés. *Rendez vous* à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/htmlfrn/advhp_f.html et *cliquez* sur « abonnement ».

Bulletin canadien des effets indésirables

Direction des produits de santé commercialisés
Localisateur 0201C2
Ottawa (Ontario) K1A 1B9
Téléphone 613 957-0337
Télécopieur 613 957-0335

Déclaration sans frais pour professionnels de la santé et consommateurs :
Téléphone 866 234-2345
Télécopieur 866 678-6789
Courriel : cadmp@hc-sc.gc.ca

Rédactrices
Ann Sztuke Fournier, BPharm
Marielle McMorran, BScPharm

Remerciements
Comité consultatif d'experts sur la pharmacovigilance, Centres EI régionaux, personnel de Santé Canada.

Des suggestions?
Vos commentaires sont importants pour nous. Dites-nous ce que vous pensez en communiquant avec nous à l'adresse cadmp@hc-sc.gc.ca

Droit d'auteur
© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, 2003. Cette publication peut être reproduite sans autorisation à condition d'en indiquer la source en entier. Il est interdit de l'utiliser à des fins publicitaires. Santé Canada n'accepte pas la responsabilité de l'exactitude ou de l'authenticité des renseignements fournis dans les notifications.

ISSN 1499-9463, Cat no H42-4/1-13-1F

Affranchissement au tarif postal américain des périodiques payé à Champlain (NY) et ailleurs.

Also available in English

On ne peut que soupçonner la plupart des effets indésirables (EI) des produits de santé à l'égard desquels on ne peut établir de lien prouvé de cause à effet. Les notifications spontanées d'EI ne peuvent servir pour déterminer l'incidence des EI, étant donné que les EI ne sont pas suffisamment signalés et l'étendue d'exposition des patients est inconnue.

Santé Canada Health Canada

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments

Notification concernant un effet indésirable présumé dû à un produit pharmaceutique commercialisé au Canada (Vaccins exclus)

Direction générale des produits de santé et des aliments
Health Products and Food Branch

PROTÉGÉ

- Voir page 5 pour l'adresse de retour.
- The english version of this document is available upon request. See page 5 for list of centres.

A. Données relatives au patient

1. Identification	2. Âge au moment de la réaction	3. Sexe	4. Taille	5. Poids
	_____ ou	☐ Homme ☐ Femme	_____ pi ou _____ cm	_____ lb ou _____ kg
Numéro de dossier	**Date de naissance** JJ MM AAAA			

B. Effet indésirable

1. Suites de l'effet indésirable (cocher toutes les cases pertinentes)

☐ Décès _____ (jj / mm / aaaa) ☐ Incapacité
☐ Met la vie en danger ☐ Malformation congénitale
☐ Hospitalisation ☐ Besoin d'intervention pour prévenir lésions / invalidités permanentes
☐ Hospitalisation prolongée ☐ Autre : _____

2. Date et heure de l'effet		3. Date de la présente notification
JJ MM AAAA		JJ MM AAAA

4. Description de l'effet ou du problème

5. Données (tests, analyses de laboratoire) pertinentes (avec les dates (jj / mm / aaaa))

6. Histoire médicale pertinente, y compris les facteurs préexistants (p. ex. allergies, grossesse, consommation de tabac et d'alcool, dysfonctionnement hépatique / rénal)

C. Produit(s) pharmaceutique(s) suspect(s)

(Voir section «Comment déclarer un EIM» au verso)

1. Nom (préciser la teneur indiquée sur l'étiquette et le nom du fabricant, si connus)

N° 1 _____

N° 2 _____

2. Dose, fréquence et voie d'administration	3. Dates du traitement (si inconnues, donner la durée)
N° 1	N° 1 Du (jj / mm / aaaa) - Au (jj / mm / aaaa)
N° 2	N° 2

4. Indications relatives au produit pharmaceutique suspect	5. Effet disparu après arrêt de l'administration ou réduction de la dose
N° 1	N° 1 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas
N° 2	N° 2 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas

6. N° de lot (si connu)	7. Date d'exp. (si connue)	8. Effet réapparu après réadministration
N° 1 _____	N° 1 (jj / mm / aaaa) _____	N° 1 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas
N° 2	N° 2	N° 2 ☐ Oui ☐ Non ☐ ne s'applique pas

9. Médication concomitante (nom, dose, fréquence et voie d'administration) et dates du traitement (jj / mm / aaaa) (exclure le traitement de l'effet)

10. Traitement de l'effet indésirable (médicaments et / ou traitement), avec les dates (jj / mm / aaaa)

D. Déclarant (voir section «Confidentialité» au verso)

1. Nom, adresse et numéro de téléphone

2. Professionnel de la santé?	3. Profession	4. Également déclaré au fabricant?
☐ Oui ☐ Non		☐ Oui ☐ Non

Une déclaration n'équivaut pas à reconnaître que le personnel médical ou le produit a causé ou contribué à causer l'effet indésirable.

SC/HC 4016 (04-02)

Canada